

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—46821

⑪Int. Cl.²
A 61 K 9/48

識別記号 ⑤日本分類
30 C 43

庁内整理番号 ④公開 昭和54年(1979)4月13日
7057—4C

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭軟カプセル用充填剤の製造法

⑮特 願 昭52—113311
⑯出 願 昭52(1977)9月22日
⑰発明者 気賀沢和雄
川崎市多摩区三田2—7, 1—
101
同 清水弘明
東京都千代田区飯田橋1—10—

4
⑱発明者 飯村秀樹
東京都板橋区幸塚3—10—8
同 谷崎明
東京都北区王子2—15—10
⑲出願人 グレラン製薬株式会社
東京都世田谷区野沢3丁目3番
9号

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

軟カプセル用充填剤の製造法

2. 特許請求の範囲

大豆油滓に油性溶剤を配合することを特徴とする軟カプセル用充填剤の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は軟カプセル用充填剤の製造法に関する。さらに詳しくは、大豆油滓の軟カプセル用充填剤の製造法に関する。

大豆油滓は植物ステロール類(カンベステロール、スタグマステロール、 β -シトステロール等)、天然トコフェロール類(α 、 γ 、 δ -トコフェロール等)を主成分として含有し、血清中のコレステロール、中性脂肪、 β -リポ蛋白濃度の低下作用を有するため高脂血改善剤、抗動脈硬化剤などの医薬として有用なもので

ある。しかしながら大豆油滓は半固体状または粘稠な油状物質であるため、製剤化が困難であり、たとえば自動カプセル充填機によりカプセルに工業的に自動充填し得るカプセル用充填剤の調製が困難である。

従来、大豆油滓を医薬として製剤化する方法としては、たとえば大豆油滓を吸油性の大きな基剤に吸着せしめ、これを粉末化することが考えられており油状物を粉末化する目的のためにはケイ酸化合物等の多孔物質が用いられている。たとえば実公昭40—17995では脂溶性ビタミンの吸着粉末を調製し、次でこの吸着粉末を別に製した錠剤にコーティングして該錠剤表面に脂溶性ビタミン層を形成している。しかしながらこの場合、使用する吸着剤は、その性質によって脂溶性ビタミンの安定性に著しい悪影響をおよぼしこの点で、この方法を大豆油滓の製剤化に適用するのには難点がある。またケイ酸化合物中、ケイ酸塩のあるものは、動物実験の結果腎障害を起すとの報告〔「日刊工業」第3013

号（昭和45年9月28日発行）]もあるので、ケイ酸化合物を吸着剤として用いる場合にはこの点にも注意を要する。また大豆油滓を製剤化する方法としては、四塩化ケイ素の乾燥加水分解法によって得られた高純度無水ケイ酸を吸着剤として用い、製粒工程中においてクロロホルム、クロロセン、メチレンクロライド等の有機溶媒を加えて練合し、得られる顆粒を軟カプセルに充填する方法（特公昭49-46899）が知られている。しかしながら、この方法は工程が非常に煩雑なりえに、添加剤を多種必要とする。また工程中で塩素系の溶媒を用いるため、単純な乾燥ではこれらの溶媒の残留の危険がある。また大豆油滓を軟カプセルに充填する方法が考えられるが、大豆油滓が半固体状または粘稠な油状物質であるため、従来軟カプセル自動充填機により工業的に自動充填された大豆油滓の軟カプセル製剤で実用に供されたものは無かった。

本発明者らは、かかる実情に鑑み、工業的に

などの医薬として用いる場合には、植物ステロール類40～50重量%、天然トコフェロール類18～22重量%含有のものを用いることができる。

本発明の油性溶剤としては、常温（0～37℃）で油状であって、大豆油滓と相溶性に優れ、大豆油滓中の植物ステロール類、天然トコフェロール類の安定性を損わず、かつ薬学的に許容されるものであればよく、たとえば大豆油、オリーブ油、トウモロコシ油、ゴマ油、綿実油、サフラワー油、ナタネ油、落花生油、ヒマワリ油等の天然油脂；炭素数2～18の飽和および不飽和の脂肪酸と低級脂肪族アルコールとのエステルですなわち脂肪酸エステルがあげられる。アルコールは炭素数1～3の1～3価アルコールを用いることができ、なかでもグリセリン、エタノールが好ましく、とりわけグリセリンが好ましい。グリセリドの場合はトリグリセリドが好ましい。これらの脂肪酸エステルとしてはたとえば、酢酸トリグリセリド、アセチンファ

特開昭54-46821(2)

カプセル自動充填し得る大豆油滓製剤について種々検討の結果、大豆油滓に植物油、脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸ジグリセリド、脂肪酸モノグリセリドなどの脂肪酸エステルを配合することにより大豆油滓を軟カプセル自動充填機により軟カプセルに工業的に自動充填し得ること、しかもこの場合、大豆油滓の安定性が良好なことを知見し、この知見にもとづいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、大豆油滓に油性溶剤を配合することを特徴とする軟カプセル用充填剤の製造法である。

本発明の大豆油滓は大豆より、通常の方法によって大豆油製造の際に得られる大豆油不ケン化物であり、たとえば大豆油脱臭留出物を硫酸触媒の存在下でメタノールと加熱反応せしめ、脂肪酸を脂肪酸エステルとなし、過剰のメタノールを留去し、水洗した後、分子蒸留によって脂肪酸エステルを除去することにより得られるものである。大豆油滓をたとえば高脂血改善剤

ット（日本油脂製）、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリルとカプリン酸とからなる混酸基トリグリセリド、オレイン酸トリグリセリド、リノール酸トリグリセリド、リノレン酸トリグリセリド、オレイン酸とリノール酸とからなる混酸基トリグリセリド、カプリル酸ジグリセリド、オレイン酸ジグリセリド、リノール酸ジグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、カプリル酸モノグリセリド、オレイン酸モノグリセリド、リノール酸モノグリセリド、リノレン酸モノグリセリド、リノール酸エチルエステル等があげられる。油性溶剤としては、なかでもその粘度、抗酸化性、一定品質のものが入手し易いという点で天然油脂より分離し製造される炭素数8～10の飽和脂肪酸トリグリセリドまたはその混酸基トリグリセリドが好ましく、とりわけカプリル酸とカプリン酸を75：25の比率で配合した脂肪酸より製造した脂肪酸トリグリセリドが好ましい。

油性溶剤の配合量は、大豆油滓中の植物ステロ

ール類、天然トコフェロール類含量によって異なるが、通常、大豆油滓の約150～10重量多、より好ましくは100～50重量多である。油性溶剤の配合量が大豆油滓の150重量多以上の場合、1カプセル中の大豆油滓に含まれる植物ステロール類、天然トコフェロール類の含量が相対的に低くなる。したがって、この場合一定の薬効を得るためには、1カプセルの重量を大きくする必要があり、カプセル服用時に不便がある。したがって、たとえば、植物ステロール類40～50重量多、天然トコフェロール類18～22重量多含有の大豆油滓を高脂血改善剤の軟カプセル剤とする場合、油性溶剤の配合量は、約100重量多、したがって大豆油滓と油性溶剤との比率が1:1とすることができ、また10重量多以下の場合には十分な効果が期待し難くなる。

大豆油滓に油性溶剤を配合して本発明の軟カプセル用充填剤を製造する際、さらに界面活性剤を充填剤内容物に添加すると、この充填剤を

ことができる。たとえば両者を減圧下、空気の混入を防ぎながら室温(0～30℃)でバドル回転式混合攪拌機、プロペラ回転式混合攪拌機、往復回転式混合攪拌機等を用いて1～60分混合することによって大豆油滓の軟カプセル用充填剤を得ることができる。また、本発明の軟カプセル用充填剤に界面活性剤を添加する場合、上記の配合方法に準じて、まず界面活性剤を油性溶剤に添加して、次でこの油性溶剤を大豆油滓に配合してもよく、あるいは大豆油滓と油性溶剤との配合物に添加してもよい。また同時に三者を混合してもよい。なお、本発明の軟カプセル用充填剤には必要により、さらに賦形剤(例、マクロゴール、プロピレングリコール等)、安定剤(例、グリシン、アスパラギン酸、アルギニン等のアミノ酸類等、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸等有機酸等)、抗酸化剤(例、アスコルビン酸またはそのエステル(例、アスコルビン酸ベリタート等))を適宜、常法により添加してもよい。この場合添加量は、

特開昭54-46821(3)

充填した軟カプセル剤の崩壊性、内容物の放出性が向上する。界面活性剤としては、たとえば、ポリソルベート80、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール、ソルビタン脂肪酸エステル、セスキオレイン酸ソルビタン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソーヤレシチン、レシチン、ポリオキシエチレンオキシステアリン酸グリセリド、エチレンオキサイドプロピレンオキサイドコーポリマー、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン1000-4オレイルオキシブチルエーテル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ラクリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホサクシネートナトリウム等があげられる。界面活性剤を添加する場合、その添加量は、通常、大豆油滓の0.1～2.0重量多である。

本発明において、大豆油滓に油性溶剤を配合する方法は、製剤の技術分野で油状物の混合に用いられている通常の方法をいずれも適用する

大豆油滓に対し0.2～100重量多程度である。

かくして製造される本発明の大豆油滓の軟カプセル用充填剤は、製剤技術分野において油状物の軟カプセル剤製造に用いられている常法を適用して、軟カプセル自動充填機(例、ライナー・アンド・サンズ(Leiner & Sons)社製、ノートン(Norton)社製、アメリカン・サイアナミド(American Cyanamid)社製、グロベックス・インターナショナル(Globex International)社製等)により工業的に軟カプセルに自動充填することができる。なお、この場合、軟カプセルの材質としては、たとえばゼラチンの薄膜を用いることができる。ゼラチン薄膜はゼラチンにたとえばグリセリン；水；グリシン、アルギニン、アスパラギン酸等のアミノ酸類；フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸等の有機酸類；パラオキシ安息香酸エチル、^(パラオキシ安息香酸ブチル)パラオキシ安息香酸ブチル；白糖、ソルビット、マンニト；酸化チタン、カラメル、薬学的に許容される色素類等を適宜配合したものの薄膜を用いるこ

特許記入

とができる。膜の厚みは、通常0.3~0.5mm
(充填乾燥後)である。

本発明の充填剤は大豆油滓またはその有効成分の安定性維持に優れ、たとえば、経時的に大豆油滓中のトコフェロールの分解は極めて少ない。軟カプセル自動充填機により軟カプセルに工業的自動充填し得る。本発明の充填剤を用いた軟カプセル剤は良好な放出性、崩壊性を示すなど製剤的に優れた物性を示す。また本発明の充填剤を用いることにより日本薬局方のカプセル剤の試験に適合するカプセル剤を製造することができる。上述のごとく本発明の軟カプセル用充填剤を用いて大豆油滓の軟カプセル剤を製造する場合、工程としては充填剤の調製とこれの軟カプセルへの自動充填との工程で済み、工業的に大量生産が可能である。したがって、従来の多工程の製剤化法に比較し極めて経済性を有する。また従来の製剤化法のごとく多種の添加剤を使用しなくとも製剤的に大豆油滓またはその有効成分が安定で、かつ日本薬局方カプセル

軟カプセル膜(ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル)と水とからなり、充填乾燥後の厚さ0.4mmの薄膜)を用いて充填し、乾燥し、長径約1.43mm、短径約0.7mmのタマゴ形の軟カプセル剤とした。得られた軟カプセル剤について日本薬局方によるカプセル剤の試験を実施したところ重量偏差試験および崩壊試験に適合した。

実施例2

実施例1で用いたと同じ大豆油滓1500g、天然油脂より分離し製造された脂肪酸トリグリセリド(カプリル酸とカプリン酸を75:25の比率で配合した脂肪酸より製造した実施例1で用いたと同じ脂肪酸トリグリセリド)147.0gおよびポリソルベート80、30gを減圧下空気の混入を防ぎながら実施例1の場合と同様にして攪拌混合し、軟カプセル用充填剤を製造した。この時の充填剤の粘度は1000センチポイズであった。次でこの充填剤を常法に従って実施例1で使用し

特開昭54-46821(4)
ル剤の試験に適合するとき良好な製剤的性質の軟カプセル剤を製造できる。したがって、本発明方法は、大豆油滓の工業的に有利な製剤化法として極めて優れた方法と考えられる。

次に本発明の実施例を示す。

実施例1

大豆油滓(植物ステロール類40~50重量%、天然トコフェロール類18~22重量%含有)1500gと天然植物油脂より分離し製造された脂肪酸トリグリセリド[カプリル酸とカプリン酸を75:25の比率で配合した脂肪酸より製造した脂肪酸トリグリセリド、オー・デイ・オー(ODO)日清製油製]1500gとを減圧下空気の混入を防ぎながら容量5ℓの混合攪拌機(141回転/分)15分間25℃で攪拌混合し軟カプセル用充填剤を製造した。この時の充填剤の粘度は1000センチポイズであった。次でこの充填剤を常法に従って軟カプセル自動充填機[ライナー・アンド・サンズ(Leiner & Sons)社製]により

たのと同じ軟カプセル自動充填機により実施例1の場合と同じ軟カプセル皮膜を用いて充填し、乾燥し、実施例1の場合と同じ大きさの軟カプセル剤とした。得られた軟カプセル剤について日本薬局方によるカプセル剤の試験を実施したところ、重量偏差試験および崩壊試験に適合した。

実施例3

実施例1で用いたと同じ大豆油滓1500gと大豆油1500gとを減圧下空気の混入を防ぎながら実施例1の場合と同様に攪拌混合し、軟カプセル用充填剤を製造した。この時の充填剤の粘度は5010センチポイズであった。次でこの充填剤を常法に従って実施例1で使用したのと同じ軟カプセル自動充填機により実施例1の場合と同じ軟カプセル皮膜を用いて充填し、乾燥し、実施例1の場合と同じ大きさの軟カプセル剤とした。得られた軟カプセル剤について日本薬局方によるカプセル剤の試験を実施したところ、重量偏差試験および崩壊試験に適合した。

昭和52年12月14日

実施例4

実施例1で用いたと同じ大豆油滓1500gとオリーブ油1500gとを減圧下空気の混入を防ぎながら実施例1の場合と同様に攪拌混合し、軟カプセル用充填剤を製造した。この時の充填剤の粘度は6500センチポイズであった。次でこの充填剤を常法に従って実施例1で使ったと同じ軟カプセル自動充填機により実施例1の場合と同じ軟カプセル皮膜を用いて充填し、乾燥し、実施例1の場合と同じ大きさの軟カプセル剤とした。得られた軟カプセル剤について日本薬局方によるカプセル剤の試験を実施したところ、重量偏差試験および崩壊試験に適合した。

特許出願人

グレラン製薬株式会社

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和52年特許願第113311号

2. 発明の名称

軟カプセル用充填剤の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都世田谷区野沢三丁目3番9号

名 称 グレラン製薬株式会社

取締役社長 柳 沢 昭

4. 補正の対象

明 細 書

5. 補正の内容

明細書の浄書（内容に変更なし）

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 54-046821

(43)Date of publication of application : 13.04.1979

(51)Int. Cl.

A61K 9/48

(21)Application number : 52-113311 (71)Applicant : GRELAN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 22.09.1977 (72)Inventor : KIKAZAWA KAZUO
SHIMIZU HIROAKI
IIMURA HIDEKI
TANIZAKI AKIRA

(54) PREPARATION OF DRUG FOR SOFT CAPSULE

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare a drug for soft capsule which can be subjected to sutomatic encapsulation without lowering the stability of the active component thereof, by adding an oleaginous solvent to soy bean oil cake useful as a hyperlipemia and anti-arteriosclerotic agent.

CONSTITUTION: Soy bean oil cake containing vegetable sterols and natural sterols as main components, is mixed with an oleaginous solvent to afford a drug for filling in a soft capsule. The oleaginous solvent is selected from those which are oily at room temperature, excellent in the compatibility with soy bean oil cake, and inert to the active components of the drug; e.g. vegetable oil such as soy bean oil, fatty acid ester, and a triglyceride of mixed fatty acid pref. containing caprilic acid and capric acid in a ratio of 75:25. The amount of the oleaginous solvent is 150W 10wt%, pref. 100W50wt%, based on the soy bean oil cake.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision
of rejection][Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection][Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998, 2003 Japan Patent Office